

Date document 17/06//2016
 Direction : Direction des dispositifs médicaux thérapeutiques et cosmétiques
 Pôle : Dispositifs médicaux grand public et cosmétique
 Personne en charge : Brigitte Heuls

COMITE SCIENTIFIQUE SPECIALISE TEMPORAIRE
**« Stratégie d'évaluation de la biocompatibilité des prothèses
 mammaires implantables »**

Séance du 01/02/2016

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Brigitte Heuls	Directrice de la Direction des dispositifs médicaux thérapeutiques et cosmétiques (DMTCOS)	<input checked="" type="checkbox"/>	
Thierry Thomas	Directeur Adjoint-DMTCOS	<input checked="" type="checkbox"/>	
Hélène Duvignac	Chef d'équipe dispositifs médicaux grand public et cosmétiques	<input checked="" type="checkbox"/>	
Cécile Verdier	Evaluateur toxicologue-DMTCOS	<input checked="" type="checkbox"/>	
Joëlle Amédée (téléphone)	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	
Pierre Cuq (visio)	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	
Fabrice Ganachaud (téléphone)	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	
Daniel Perdiz	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	
Muriel Vayssade	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	
Xavier Garric (visio)	Expert ponctuel	<input checked="" type="checkbox"/>	

Points	Sujets abordés	Action	Avis EU nécessaire avant publication OUI/NON	Liens DPI OUI/NON
1.	Introduction	Adoption	N	N
2.	Rappel du contexte	Adoption	N	N
3.	Objectifs du CSST	Adoption	N	N
4.	Rappel sur les normes applicables afin de démontrer la biocompatibilité des PMI à enveloppe texturée	Adoption	N	N
5.	Synthèse des données de biocompatibilité des fabricants	Adoption	N	N
6.	Méthode de travail et livrable	Discussion et Avis	N	N
7.	Conclusions – Tour de table	Adoption	N	N

1. Introduction

L'ordre du jour est adopté par les experts.

2. Rappel du contexte

Pour rappel, les 27 cas de LAGC associés aux implants mammaires (LAGC-AIM) ont été déclarés à l'ANSM.

Dans son avis, l'INCA précise qu'il existe un lien clairement établi entre la survenue de cette pathologie et le port d'un implant mammaire et la nécessité d'explorer la potentielle association entre macro-texturation de l'implant et la survenue d'un LAGC-AIM.

Aussi, un Comité scientifique spécialisé temporaire (CSST) a été créé sur l'évaluation du mécanisme physiopathologique d'apparition des cas de LAGC chez les femmes porteuses d'implants mammaires. Ce CSST s'est réuni 3 fois en 2015 et les constats formulés par les experts sont les suivants :

- Il existe une réaction inflammatoire de l'organisme plus importante avec les implants à enveloppe texturée.
- Il existe une réaction faisant intervenir des mécanismes immunologiques entre la surface texturée de l'implant mammaire et la patiente (stimulation antigénique et intervention de cytokines spécifiques).
- Un implant mammaire à enveloppe texturée doit être considéré comme un dispositif médical différent d'un implant mammaire à enveloppe lisse.
- Les caractéristiques des texturations sont très différentes d'un fabricant à l'autre (taille des pores, diamètre, hauteur de texturation, etc...).
- La biocompatibilité des implants à enveloppe texturée doit être démontrée.

Le CSST a conclu sur les points suivants :

- La réaction immunitaire potentiellement différente entre les implants mammaires à enveloppe lisse et texturée doit être approfondie.
- La démonstration de la biocompatibilité des implants à enveloppe texturée à la réglementation européenne doit être documentée de façon distincte.
- Exploitation des données de biocompatibilité disponibles et transmises par les fabricants pour les implants à enveloppe texturée.

La démonstration de la biocompatibilité des PMI texturées a été investiguée. Pour cela, en mai 2015, il a été demandé aux fabricants de PMI sur le marché français :

- Les informations relatives aux essais de biocompatibilité réalisés pour l'ensemble des gammes d'implants mammaires fabriqués par chaque société.
- Le rationnel appliqué permettant à la société de conclure à la biocompatibilité des différents implants mammaires testés et des différentes textures.

Ces données ont été investiguées par l'ANSM.

3. Objectifs du CSST

Le CSST de ce jour relatif à la stratégie d'évaluation de la biocompatibilité des prothèses mammaires implantables est chargé de donner un avis sur des stratégies de mises en œuvre pour démontrer la biocompatibilité des prothèses mammaires implantables et la recevabilité des rationnels correspondants.

Il est précisé que ce CSST est disjoint du CSST sur les LAGC.

Il est rappelé que ce CSST porte notamment sur l'analyse des arguments fournis par les fabricants justifiant de la non réalisation des essais, comme cela peut être prévu dans les normes harmonisées ISO 10993-1 et suivantes.

Discussion

Un expert demande pourquoi la problématique de la biocompatibilité des implants mammaires a été exclue du champ du CSST LAGC.

Un représentant de l'ANSM répond que le sujet de ce CSST portant sur la biocompatibilité des implants mammaires est de nature réglementaire. Il est précisé que ce n'est pas parce qu'un fabricant réalisera tous les essais de la norme ISO 10993-1 que le LAGC pourra être évité. Il s'agit de deux problématiques différentes.

Il est rappelé aux experts que suite au CSST sur les LAGC, l'ANSM va mener plusieurs études qui ont débuté en 2016 :

- Etude de la caractérisation de la surface des PMI à enveloppe texturée,
- Etude de l'évaluation du rôle pathogène de l'inflammation et d'une stimulation chronique des lymphocytes T par l'enveloppe des PMI (étude sur des souris spécifiques avec implantation de fragments d'enveloppes),
- Etude des paramètres biocliniques observés chez les femmes souffrant de LAGC,
- Etude sur la caractérisation génomique de la pathologie du LAGC (menée par l'INCA).

Enfin, il n'est cependant pas écarté la possibilité d'intégrer les résultats de ce CSST à celui relatif au LAGC si besoin.

Un expert demande quelles sont les données actuelles sur la texturation (paramètres physiques, biologiques...)

Un représentant de l'ANSM répond qu'il n'y a pas d'harmonisation sur les paramètres de texturation et sur l'appellation « microtexturé, texturé, macrotexturé » entre les fabricants. Une étude est en cours pour une éventuelle nomenclature de ces textures.

Un expert demande si les conclusions du CSST LAGC ont été partagées avec les industriels et s'interroge sur leur réaction.

Un représentant de l'ANSM répond qu'une rencontre avec tous les fabricants mettant leurs implants mammaires sur le marché français a eu lieu en octobre 2015. Les conclusions des CSST leur ont été présentées ainsi que les données anonymisées des premiers constats réalisés sur les données de biocompatibilité pour chacun des fabricants. Les éléments présentés n'ont pas suscité de questions particulières de la part des fabricants.

4. Rappel sur les normes applicables afin de démontrer la biocompatibilité des PMI à enveloppe texturée

L'ensemble des outils réglementaires que l'ANSM a utilisé pour analyser les données de biocompatibilité des fabricants est rappelé. Il est précisé que la conformité aux normes harmonisées citées ci-après est une manière d'être en accord avec les exigences de la directive 93/42/CEE, mais que les fabricants peuvent aussi adopter d'autres moyens de démonstration. Dans ce cas leur pertinence et leur équivalence avec la référence normative harmonisée doit être démontrée.

- Point 7.1 de la Directive 93/42/CEE : établit les exigences essentielles relatives à la compatibilité des dispositifs avec les tissus humains, auxquelles les IM doivent satisfaire.
- Norme harmonisée ISO 10993-1 : donne présomption de conformité aux exigences essentielles

et des indications pour l'évaluation biologique des dispositifs médicaux en indiquant des essais de biocompatibilité qui peuvent être pris en compte.

- Norme harmonisée ISO 14607 sur les implants mammaires : évaluer les effets potentiels à court et long terme, y compris la cytotoxicité, l'irritation, l'hémocompatibilité, la génotoxicité, l'implantation, l'immunotoxicité, d'autres formes de toxicité systémique, la toxicité de la reproduction et la carcinogénicité. En outre, cette norme indique que les effets de la texture de la surface de l'enveloppe sur les tissus avoisinants doivent être évalués
- Rappel de la Communication de la Commission du 15 novembre 2001⁽¹⁾.

Les fabricants ont ainsi la possibilité de répondre à ces exigences réglementaires :

- Soit en indiquant une stratégie de démonstration de la biocompatibilité, avec un raisonnement scientifique
- Soit de réaliser des essais de biocompatibilité,
- Soit de justifier, le cas échéant de ne pas réaliser des essais en s'appuyant sur un rationnel scientifique, de la bibliographie et si nécessaire, une démonstration d'équivalence avec un DM équivalent pour lequel la biocompatibilité est déjà démontrée.

(1) Note : *"Cette communication traite des exigences relatives aux implants mammaires afin de mettre en oeuvre les exigences de la directive classant à l'époque les implants en classe IIb. Cette communication introduit des mesures critiques spécifiques dans le but de renforcer et améliorer l'information des patients, le suivi de la surveillance, le contrôle et l'assurance de la qualité, de même que la recherche fondamentale."*

5. Synthèse de l'évaluation des données de biocompatibilité des fabricants

Les 9 fabricants mettant sur le marché français des implants mammaires ont été contactés.

L'ANSM les a interrogés en mai et octobre 2015 :

- Demande d'informations relatives aux essais de biocompatibilité réalisés pour l'ensemble des gammes de PMI,
- Rationnel appliqué, le cas échéant, permettant à la société de conclure à la biocompatibilité des différents implants mammaires testés et des différentes textures,
- Démonstration de l'impact de la texturation en termes de biocompatibilité au regard de certaines caractéristiques biologiques.

Les éléments reçus sont pour chaque fabricant :

- Un tableau des essais de biocompatibilité réalisés,
- A défaut, les argumentaires retenus pour justifier la biocompatibilité.

L'analyse des données des fabricants réalisée par l'ANSM, axée sur la texturation a consisté à :

- Vérifier si une réponse était apportée pour chacune des caractéristiques de biocompatibilité prévue par la réglementation pour ce type de DM,
- Exprimer les résultats pour le gel, l'enveloppe, le produit fini,
- Présenter la synthèse tenant compte de la présence d'une démonstration de biocompatibilité pour la texturation pour [enveloppe + produit fini].

Sur les données fabricants, il est constaté que :

- Parmi les tests proposés par la norme ISO 10993-1 (revendiquée), tous ne sont pas réalisés,
- Dans certains cas, un rationnel de non réalisation de l'essai est documenté.

Discussion :

Un expert demande si les rationnels fournis pour justifier la non-réalisation des essais (souvent basés sur de la littérature scientifique générale) sont basés sur leurs propres implants ou sur ceux de fabricants concurrents.

Un expert s'interroge si les essais fournis par les fabricants montrent un risque lié à la texturation.

Un autre expert demande des précisions sur la doctrine suivie au sein de ce CSST : quels types d'essais devraient être proposés ? Quel type de littérature privilégier pour évaluer le risque de la texturation pour les implants ?

Si un fabricant a réalisé l'ensemble des essais préconisés par les exigences normatives, et que des incidents déclarés sont ensuite imputés à la texturation, alors cela pourrait signifier que les essais requis ne sont pas suffisants. En revanche, il faut privilégier les tests qui permettent effectivement de prendre en

compte l'impact de la texturation.

Un représentant de l'ANSM répond que lors du CSST LAGC, ces questions ont été abordées. Il a été conclu que la norme préconisait un certain nombre d'essais mais que ceux-ci probablement n'étaient pas suffisants et qu'il serait pertinent de mettre en œuvre d'autres essais pour appréhender cette caractéristique de texturation.

C'est ainsi que ce CSST a été repositionné, dans une approche essentiellement réglementaire, dans le but d'évaluer si les fabricants répondent bien aux exigences actuelles. Toutefois, d'autres types d'essais seront probablement nécessaires.

L'expert complète en disant qu'en parallèle il sera nécessaire de faire des recommandations pour pouvoir alimenter la norme.

L'ANSM répond que cela pourrait être proposé éventuellement au sein du CSST LAGC. Si un fabricant a fait tous les essais, ceci ne va s'appliquer qu'à ses implants texturés. Aujourd'hui, il n'est pas possible de dire si d'un fabricant à l'autre, on a la même texture, d'où le travail sur la nomenclature engagé.

6. Méthode de travail et livrable

La question à laquelle l'ANSM doit répondre est la suivante : La biocompatibilité des implants mammaires texturés est-elle démontrée ?

Afin de savoir si les rationnels utilisés par les fabricants pour justifier la non réalisation des essais sont acceptables scientifiquement, chacun de ces rationnels a été analysé et l'argumentaire évalué par effet biologique. L'objectif est d'apporter un avis sur la pertinence et la suffisance de chaque argument invoqué par les fabricants par effet biologique. Pour ce faire, la méthodologie de travail est divisée en 3 étapes, présentées ci-dessous :

PROPOSITION METHODOLOGIE DE TRAVAIL		LIVRABLES
Etape 1	Principaux arguments utilisés versus effets biologiques ou inverse	LIVRABLE 1 : Avis du CSST du 15/03/16 sur la recevabilité de chaque argument (vote)
Etape 2	Combinaisons d'arguments par effet biologique	LIVRABLE 2 : Avis du CSST du 15/03/16 sur la combinaison d'arguments par effet biologique (vote)
Etape 3	Préconisation sur la stratégie à mettre en œuvre pour démontrer la biocompatibilité des implants mammaires à enveloppe texturée	LIVRABLE 3 : Doctrine

L'étape 1 consiste à rendre un avis sur la pertinence et la suffisance des principaux arguments utilisés pour les effets biologiques pris individuellement. Ensuite, pour un effet biologique, plusieurs arguments peuvent être revendiqués par le fabricant, on parlera de combinaisons d'arguments. Ceci constitue l'étape 2 pour laquelle un avis est à rendre sur la pertinence et la suffisance des combinaisons d'arguments. Enfin dans une troisième étape il est proposé au CSST d'établir une stratégie pour démontrer la biocompatibilité des implants mammaires à enveloppe texturée dans le but de rédiger une doctrine.

Discussion :

Un expert indique que les nombres de cas de LAGC auraient pu être présentés en regard des arguments des fabricants.

Un représentant de l'ANSM rappelle que l'objectif principal de ce CSST est de savoir si la méthodologie suivie par les fabricants est recevable ou pas pour démontrer leur biocompatibilité.

Il est ensuite présenté aux experts le tableau des rationnels pris individuellement par effet biologique et leur est demandé de voter pour chaque argument.

Les résultats des votes sont présentés dans les tableaux ci-dessous. Pour chaque argument, il y a 5 voix d'experts.

Effets Biologiques	Nombres d'arguments pris unitairement	RESULTAT DES VOTES SUR L'ENSEMBLE DES ARGUMENTS PAR EFFET BIOLOGIQUE
		a) Pertinence de l'argument b) La suffisance de l'argument N : Non A : Abstention O : Oui
Biocompatibilité générale	6	a) 23N, 6A, 1O b) 27N, 3A
Cancérogénicité	8	a) 35N, 3A, 2O b) 40N
Immunotoxicité	7	a) 16N, 11A, 8O b) 24N, 8A, 3O
Toxicité pour la reproduction et le développement	2	a) 8N, 2A b) 8N, 2A
Tératogénicité	1	a) 5N b) 5N
Toxicocinétique	7	a) 27N, 7A, 1O b) 28N, 7A
Biodégradation	7	a) 34N, 1A b) 34N, 1A
Implantation	1	a) 5N b) 5N
Toxicité systémique aiguë	1	a) 5N b) 5N
Toxicité particulière d'organes	1	a) 5N b) 5N

7. Conclusion

L'ensemble des arguments avancés par les fabricants ont été évalués par les experts présents dans le cadre de ce CSST. La majorité des arguments pris individuellement ne sont ni pertinents, ni suffisants pour permettre de justifier la non réalisation des tests de biocompatibilité pour les implants mammaires à enveloppe texturée.

La prochaine séance ce de CSST sera dédiée à la poursuite des travaux notamment sur les votes relatifs aux combinaisons d'arguments avancés par les fabricants.

Prochain CSST Biocompatibilité des Implants Mammaires : Mardi 15 Mars 2016